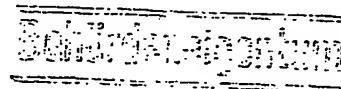




⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 37 19 177 A1

⑯ Int. Cl. 4:  
**A61L 27/00**  
A 61 F 2/14  
// A61K 37/22,37/02,  
37/20, C07H 5/06

⑯ Aktenzeichen: P 37 19 177.2  
⑯ Anmeldetag: 9. 6. 87  
⑯ Offenlegungstag: 29. 12. 88



**DE 37 19 177 A1**

⑯ Anmelder:  
Siegel, Rolf, Dr., 8700 Würzburg, DE

⑯ Erfinder:  
gleich Anmelder

⑯ Material für eine bionische Hornhaut

Bei dem Material für eine bionische Hornhaut handelt es sich um an und für sich bekannte Ausgangsmaterialien, auf deren Oberfläche unterschiedliche biologisch aktive, die Corneaendothelzellaftung und Zellproliferation fördernde Kohlenhydratgruppenketten und/oder Proteinen kovalent oder adsorptiv gebunden sind. Es wird nach einer unter Beilassung eines peripheren Corneaendothelzellringes durchgeführten Keratotomie eingenäht und erlaubt aufgrund der auf der Oberfläche vorhandenen Kohlenhydratgruppenketten und/oder Proteine ein adhärentes und proliferatives, die Materialoberfläche dann bedeckendes Wachstum der verbliebenen Corneaendothelzellen.

**DE 37 19 177 A1**

## Patentanspruch

Material für eine bionische Hornhaut bestehend aus einem scheibenförmigen, klaren, flexiblen, UV-beständigen, im  $\mu\text{m}$ -Bereich dünnen, zur Ernährung von Corneaendothelzellen für Ionen und Nährstoffe permeablen und chirurgisch nähbaren Material, welches nach partieller Keratotomie in bekannter Art und Weise eingenäht wird, dadurch gekennzeichnet, daß auf die Oberfläche dieses Materials synthetische oder natürliche, biologisch aktive Kohlenhydrate und/oder Kohlenhydratgruppenketten und/oder Aminosäuren und/oder Peptide und/oder Proteine, die die Corneaendothelzelladhärenz und deren geordnetes Wachstum auf Oberflächen fördern, als Reinsubstanzen oder mengenmäßig definierte Mischungen adsorptiv oder kovalent gebunden sind.

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Material, welches Anwendung in der operativen Augenheilkunde findet. Ausgangspunkt ist die Tatsache, daß Hornhauttransplantationen, welche nach Traumata, z.B. Verätzungen bzw. bei Hornhautübungen notwendig sind, durch den Mangel an humanen Spenderhornhäuten limitiert sind.

Aufgabe der Erfindung ist die Schaffung eines Materials für eine bionische Hornhaut. Der Begriff bionisch (eine Zusammenziehung aus den Begriffen biologisch und technisch) resultiert daher, daß als technischer Anteil des erfindungsgemäßen Materials es sich zunächst um bekannte Materialien handelt, die aber erst nach einer biologischen Oberflächenmodifikation bestimmungsgemäß als Ersatz für die bisher verwendeten humanen Spenderhornhäute verwendet werden können.

Dies bedeutet, daß nach einer Keratotomie, die unter Belassung eines peripheren Corneaendothelzellrings durchgeführt wurde, der iatrogen gesetzte Defekt mit diesem bionischen Material gedeckt wird, wo dann im weiteren Verlauf, die verbliebenen Corneaendothelzellen des Patienten auf der Materialoberfläche fest haftend, diese geordnet bedeckend wachsen. Das bionische Material dient also als Unterlage (Substrat, "support") für regenerationsfähige, metabolisch aktive Corneaendothelzellen.

Der technische Anteil des bionischen Materials besteht darin, daß das Ausgangsmaterial folgende Eigenschaften aufweisen muß: es muß durchsichtig, UV-beständig, zur Ernährung für die Corneaendothelzellen für Ionen und Nährstoffe permeabel, flexibel, immunologisch inert, nähbar und im  $\mu\text{m}$ -Bereich dünn ist. Diese Materialien sind als synthetische oder natürliche Polymere bekannt. Als Beispiele seien niedermolekulares Polystyrol, Polyäthylen und Polypropylen niederer Dichte, Teflon (R), Polycarbonate etc, ebenso wie Materialien aus (chemisch modifizierter) Cellulose oder auch (vernetztem) Protein genannt.

Die erfindungsgemäße biologische Oberflächenmodifikation o.g. Materialien mit biologisch aktiven Substanzen hat zum Ziel, daß, wenn nach Operation dieses bionischen Materials den iatrogen gesetzten Defekt deckt, dieses Material eine Unterlage darstellt, auf der die verbliebenen Corneaendothelzellen fest haftend und sich vermehrend geordnet wachsen.

Hierzu ist es notwendig, daß die unmittelbare Materialoberfläche Kohlenhydratgruppenketten und/oder Proteine aufweist, die für die Corneaendothelzellen

"Ankermöglichkeiten" darstellen, (siehe auch H. Rauvala, Trends in Biochemistry Science, 7, 323-325 (1983)), woraus hervorgeht, daß Interaktionen von lektinähnlichen Proteinen, Glykosidasen und Glycosyltransferasen auf der Zellmembranoberfläche mit bestimmten Kohlenhydratgruppenketten und/oder Proteinen Interaktionen eingehen, die Voraussetzung für Zelladhärenz und Zelldifferenzierung sind.

Derartige Kohlenhydratgruppenketten, die zur erfindungsgemäßen biologischen Oberflächenmodifikation eingesetzt werden, finden sich beispielsweise als die polaren Molekülanteile von Glycerinphosphatiden, Spingolip(o)iden, Glykosphingolip(o)iden oder Lipoproteinen und sind beispielsweise als Lip(o)id-Extrakt leicht erhältlich und umfassen je nach Aufarbeitung und Ausgangsmaterial unterschiedliche Mengen an (acetylierten und/oder aminierten) verzweigten oder unverzweigten Kohlenhydraten wie Fucose, Mannose, Galaktose, sowie N-Acetylgalactosamin, N-Acetylneuraminsäure als Reinsubstanzen oder Mischungen. Weiterhin werden Heteropolysaccharide, Glykosaminglykanen eingesetzt, die bekanntermaßen für die fibronectin-vermittelte Zelladhärenz auf Oberflächen verantwortlich sind. — Es versteht sich, daß der prozentuale Anteil der einzelnen bei der biologischen Oberflächenmodifikation eingesetzten biologisch aktiven Substanzen, also der einzelnen Kohlenhydrate bzw. Kohlenhydratgruppenketten und/oder Proteine, Peptide bzw. auch Aminosäuren, jeweils frei variierbar ist und den in vivo Erfordernissen optimal angepasst wird.

Die o.g. biologisch aktiven Substanzen werden auf die Materialoberflächen entweder adsorptiv oder kovalent gebunden. Verfahren hierzu sind bekannt: durch Lösen von amphiphilen Substanzen, wie sie die oben erwähnten Lip(o)ide darstellen, in einem im wesentlichen unpolaren Lösungsmittel (gemisch) und anschließendem ininnigen-Kontakt-bringen mit einem Material, welches die auf Seite 2 beschriebenen Voraussetzungen erfüllt, beispielsweise Teflon (R), und danach völligem Entfernen des Lösungsmittel (gemisches), lagern sich die amphiphilen Substanzen mit ihrem hydrophoben Molekülanteil über von der Waals'sche und hydrophobe Kräfte fest an die Materialoberfläche an, wobei der hydrophile aus Kohlenhydratgruppenketten und/oder Proteinen bestehende Molekülanteil nunmehr die unmittelbare Materialoberfläche darstellt und die oben erwähnten "Ankermöglichkeiten" für die Corneaendothelzellen bietet.

Die kovalente Bindung der biologisch aktiven Substanzen auf die Materialoberfläche setzt voraus, daß die Oberfläche des Ausgangsmaterials genügend reaktive, funktionelle Gruppen, z.B. Hydroxigruppen bei der Verwendung des Cellulosederivats Cellophan (R), aufweist. Diese Gruppen könnten, falls erforderlich, beispielsweise durch CnBr, noch aktiviert werden, so daß eine stabile kovalente Bindung zwischen Materialoberfläche und den eingesetzten biologisch aktiven Substanzen entsteht.

Die derart biologisch oberflächenmodifizierten Materialien sind leicht und somit preiswert herstellbar, sie können auf den benötigten Durchmesser zurecht geschnitten werden, da sie nach erfolgter Keratotomie sofort eingenäht werden, schützen sie nach Implantation sofort den hinteren Teil des Auges, eine Gefäßproliferation, wie sie bei der Implantation von Spenderhornhäuten häufig eintritt, wird wegen der unmittelbar nach Implantation noch fehlenden Corneaendothelzellschicht nicht eintreten, dafür bietet dieses Material aber den

vorhandenen Corneaendothelzellen die Möglichkeit, sich fest haftend und geordnet auf dieser bionischen Materialoberfläche anzusiedeln.

## Beispiel

5

Als Ausgangsmaterial wird 5 µm starkes, durchsichtiges Teflon (R) eingesetzt. Dieses Material wird kurz in einen Chloroform/Methanol (2 : 1 v/v) Gesamtlip(o)id-Extrakt aus EDTA-Vollblut des Patienten getaucht und wieder herausgezogen (9 Teile Lösungsmittelgemisch : 1 Teil EDTA-Blut). Das derart lip(o)idbeschichtete Teflon (R)-Material wird getrocknet, dann gründlich mit Ringerlösung gewaschen und in Ringerlösung dampfsterilisiert und kann danach implantiert werden. 10 15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**- Leerseite -**